

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2004/002848

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12N9/02 C12P13/00 C12P7/00 C12P33/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C12N C12P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, MEDLINE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	KERVINEN MARKO ET AL: "A pair of membrane-embedded acidic residues in the NuoK subunit of Escherichia coli NDH-1, a counterpart of the ND4L subunit of the mitochondrial complex I, are required for high ubiquinone reductase activity." BIOCHEMISTRY, vol. 43, no. 3, 27 January 2004 (2004-01-27), pages 773-781, XP002324463 ISSN: 0006-2960 figure 2; table 1	1,2,10, 11
X	EP 1 170 376 A (AJINOMOTO CO., INC) 9 January 2002 (2002-01-09) example 2; table 2 ----- -/-	1,2,9-13

☒ Further documents are listed in the continuation of box C☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 April 2005

Date of mailing of the international search report

02/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Espen, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No

PCT/FR2004/002848

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	CALHOUN MELISSA W ET AL: "Demonstration of separate genetic loci encoding distinct membrane-bound respiratory NADH dehydrogenases in Escherichia coli" JOURNAL OF BACTERIOLOGY, vol. 175, no. 10, 1993, pages 3013-3019, XP009046383 ISSN: 0021-9193 the whole document	1,2,9-11
X	WO 98/02552 A (INSTITUTE FOR ANIMAL HEALTH LIMITED; BARROW, PAUL, ANDREW; TURNER, ART) 22 January 1998 (1998-01-22) page 2 - page 3; claims 1-7	1,2,9-11
X	BERTSOVA YULIA V ET AL: "Noncoupled NADH:Ubiquinone oxidoreductase of Azotobacter vinelandii is required for diazotrophic growth at high oxygen concentrations" JOURNAL OF BACTERIOLOGY, vol. 183, no. 23, December 2001 (2001-12), pages 6869-6874; XP002324518 ISSN: 0021-9193 the whole document	1,2,9,11
X	PIEULLE L ET AL: "The gene encoding the NdhH subunit of type 1 NAD(P)H dehydrogenase is essential to survival of synechocystis PCC6803." FEBS LETTERS. 29 DEC 2000, vol. 487, no. 2, 29 December 2000 (2000-12-29), pages 272-276, XP004337974 ISSN: 0014-5793 the whole document	1,2,9,11
X	MOLENAAR DOUWE ET AL: "Functions of the membrane-associated and cytoplasmic malate dehydrogenases in the citric acid cycle of Corynebacterium glutamicum" JOURNAL OF BACTERIOLOGY, WASHINGTON, DC, US, vol. 182, no. 24, December 2000 (2000-12), pages 6884-6891, XP002182880 ISSN: 0021-9193 page 6885; table 1	1,2,9-11

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internati Application No
 PCT/FR2004/002848

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FRERICHS-DEEKEN URSULA ET AL: "Functional expression of the quinoline 2-oxidoreductase genes (qorMSL) in Pseudomonas putida KT2440 pUF1 and in P. putida 86-1 deltaqor pUF1 and analysis of the Qor proteins." EUROPEAN JOURNAL OF BIOCHEMISTRY / FEBS, (2003 APR) 270 (7) 1567-77., April 2003 (2003-04), XP002274625 page 1568; table 1	1,2,9-11
P,X	SAUER UWE ET AL: "The soluble and membrane-bound transhydrogenases UdhA and PntAB have divergent functions in NADPH metabolism of Escherichia coli." THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY. UNITED STATES 20 FEB 2004, vol. 279, no. 8, 20 February 2004 (2004-02-20), pages 6613-6619, XP002274624 ISSN: 0021-9258 table I	1-4,9-11
X	YAMAGUCHI MUTSUO ET AL: "Proton-translocating nicotinamide nucleotide transhydrogenase of Escherichia coli: Involvement of aspartate 213 in the membrane-intercalating domain of the beta subunit in energy transduction" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 270, no. 28, 1995, pages 16653-16659, XP002324466 ISSN: 0021-9258 page 16654	1,2,9-11
A	MORITA TEPPEI ET AL: "Accumulation of glucose 6-phosphate or fructose 6-phosphate is responsible for destabilization of glucose transporter mRNA in Escherichia coli." JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 278, no. 18, 2 May 2003 (2003-05-02), pages 15608-15614, XP002274626 ISSN: 0021-9258 page 15613; tables I,IV	
A	NYUNOYA, HIROSHI ET AL: "Effects of sugars and polyols on basidiocarp formation in a phosphoglucose isomerase mutant of Coprinus cinereus" CANADIAN JOURNAL OF MICROBIOLOGY (1984), 30(1), 45-51, 1984, XP009027484 abstract	
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No
PCT/FR2004/002848

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MARX ACHIM ET AL: "Metabolic phenotype of phosphoglucose isomerase mutants of <i>Corynebacterium glutamicum</i> ." JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY, (2003 SEP 4) 104 (1-3) 185-97., 4 September 2003 (2003-09-04), XP002263663 abstract page 195 - page 196 -----	
A	BOLES E ET AL: "THE ROLE OF THE NAD-DEPENDENT GLUTAMATE DEHYDROGENASE IN RESTORING GROWTH ON GLUCOSE OF A <i>SACCHAROMYCES CEREVISIAE</i> PHOSPHOGLUCOSE ISOMERASE MUTANT" EUROPEAN JOURNAL OF BIOCHEMISTRY, BERLIN, DE, vol. 217, no. 1, 1 October 1993 (1993-10-01), pages 469-477, XP000960373 ISSN: 0014-2956 abstract -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR2004/002848

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1170376	A	09-01-2002	JP 2002017363 A	22-01-2002
			AU 5416901 A	10-01-2002
			BR 0102666 A	26-02-2002
			CN 1335401 A	13-02-2002
			EP 1170376 A1	09-01-2002
			PL 348448 A1	14-01-2002
			RU 2238325 C2	20-10-2004
			US 2002160461 A1	31-10-2002
WO 9802552	A	22-01-1998	AU 3452997 A	09-02-1998
			EP 0938565 A2	01-09-1999
			WO 9802552 A2	22-01-1998

PCT

RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ (chapitre I du Traité de coopération en matière de brevets)

(règle 44bis du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 346980 D 21726 FT	POUR SUITE À DONNER Voir le point 4 ci-dessous	
Demande internationale no. PCT/FR2004/002848	Date du dépôt international (<i>jour/mois/année</i>) 05 November 2004 (05.11.2004)	Date de priorité (<i>jour/mois/année</i>) 06 November 2003 (06.11.2003)
Classification internationale des brevets (8 ^e édition, sauf indication d'une #dition ant#rieure) Voir les informations pertinentes dans le formulaire PCT/ISA/237		
Déposant METABOLIC EXPLORER		

1. Le présent rapport préliminaire international sur la brevetabilité (chapitre I) est établi par le Bureau international au nom de l'administration chargée de la recherche internationale selon la règle 44bis.1.a).

2. Ce RAPPORT comprend un total de 6 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.

Dans les feuilles jointes, toute référence à l'opinion écrite de l'administration chargée de la recherche internationale doit être entendue, à la place, comme une référence au rapport préliminaire international sur la brevetabilité (chapitre I).

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants :

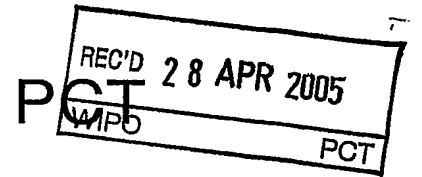
- | | | |
|-------------------------------------|---------------|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> | Cadre n° I | Base de l'opinion |
| <input type="checkbox"/> | Cadre n° II | Priorité |
| <input type="checkbox"/> | Cadre n° III | Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle |
| <input type="checkbox"/> | Cadre n° IV | Absence d'unité de l'invention |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Cadre n° V | Déclaration motivée selon l'article 35.2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration |
| <input type="checkbox"/> | Cadre n° VI | Certains documents cités |
| <input type="checkbox"/> | Cadre n° VII | Certaines irrégularités relevées dans la demande internationale |
| <input type="checkbox"/> | Cadre n° VIII | Certaines observations relatives à la demande internationale |

4. Le Bureau international communiquera le présent rapport aux offices désignés conformément aux règles 44bis.3.c) et 93bis.1 mais pas avant l'expiration du délai de 30 mois à compter de la date de priorité (règle 44bis.2), sauf si le déposant a présenté une requête expresse à cet égard en vertu de l'article 23.2).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland no de télécopieur +41 22 740 14 35	Date d'établissement du présent rapport 08 May 2006 (08.05.2006) Fonctionnaire autorisé Beate Giffo-Schmitt no de téléphone : +41 22 338 87 20
---	---

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Expéditeur : L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE
LA RECHERCHE INTERNATIONALE



Destinataire :

voir le formulaire PCT/ISA/220

26/5

**OPINION ÉCRITE DE L'ADMINISTRATION
CHARGÉE DE LA RECHERCHE
INTERNATIONALE**

(règle 43bis.1 du PCT)

Date d'expédition

(jour/mois/année) voir le formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
voir le formulaire PCT/ISA/220

POUR SUITE À DONNER

Voir le point 2 ci-dessous

Demande internationale No.
PCT/FR2004/002848

Date du dépôt international (jour/mois/année)
05.11.2004

Date de priorité (jour/mois/année)
06.11.2003

Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB
C12N9/02, C12P13/00, C12P7/00, C12P33/00

Déposant

METABOLIC EXPLORER

1. La présente opinion contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

- ☒ Cadre n° I Base de l'opinion
- ☐ Cadre n° II Priorité
- ☐ Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- ☐ Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention
- ☒ Cadre n° V Déclaration motivée selon la règle 43bis.1(a)(i) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- ☐ Cadre n° VI Certains documents cités
- ☐ Cadre n° VII Irrégularités dans la demande internationale
- ☐ Cadre n° VIII Observations relatives à la demande internationale

2. SUITE À DONNER

Si une demande d'examen préliminaire internationale est présentée, la présente opinion sera considérée comme une opinion écrite de l'administration chargée de l'examen préliminaire international, sauf dans le cas où le déposant a choisi une administration différente de la présente administration aux fins de l'examen préliminaire international et que l'administration considérée a notifié au Bureau international, selon la règle 66.1bis.b), qu'elle n'entend pas considérer comme les siennes les opinions écrites de la présente administration chargée de la recherche internationale.

Si, comme cela est indiqué ci-dessus, la présente opinion écrite est considérée comme l'opinion écrite de l'administration chargée de l'examen préliminaire international, le déposant est invité à soumettre à l'administration chargée de l'examen préliminaire international une réponse écrite, avec le cas échéant des modifications, avant l'expiration d'un délai de 3 mois à compter de la date d'envoi du formulaire PCT/ISA/220 ou avant l'expiration d'un délai de 22 mois à compter de la date de priorité, le délai expirant le dernier devant être appliqué.

Pour plus de détails sur les possibilités offertes au déposant, se référer au formulaire PCT/ISA/220.

3. Pour de plus amples détails, se référer aux notes relatives au formulaire PCT/ISA/220.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale



Office européen des brevets
D-80298 Munich
Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Fonctionnaire autorisé

Espen, J

N° de téléphone +49 89 2399-8410



**OPINION ÉCRITE DE L'ADMINISTRATION
CHARGÉE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE**

Demande internationale n°
PCT/FR2004/002848

Cadre n°I Base de l'opinion

1. En ce qui concerne la **langue**, la présente opinion a été établie sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.
 - ☐ La présente opinion a été établie sur la base d'une traduction de la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée dans la langue suivante , qui est la langue de la traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon les règles 12.3 et 23.1.b)).
2. En ce qui concerne **la ou les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale, le cas échéant, la recherche internationale a été effectuée sur la base des éléments suivants :
 - a. Nature de l'élément :
 - ☒ un listage de la ou des séquences
 - ☐ un ou des tableaux relatifs au listage de la ou des séquences
 - b. Type de support :
 - ☒ sur papier sous forme écrite
 - ☒ sur support électronique sous forme déchiffrable par ordinateur
 - c. Moment du dépôt ou de la remise :
 - ☒ contenu(s) dans la demande internationale telle que déposée
 - ☐ déposé(s) avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur
 - ☐ remis ultérieurement à la présente administration aux fins de la recherche
3. ☒ De plus, lorsque plus d'une version ou d'une copie d'un listage des séquences ou d'un ou plusieurs tableaux y relatifs a été déposée, les déclarations requises selon lesquelles les informations fournies ultérieurement ou au titre de copies supplémentaires sont identiques à celles initialement fournies et ne vont pas au-delà de la divulgation faite dans la demande internationale telle que déposée initialement, selon le cas, ont été remises.
4. Commentaires complémentaires :

Cadre n° V Déclaration motivée selon la règle 43*bis*.1(a)(i) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui :	Revendications	3-8
	Non :	Revendications	1,2,9-13
Activité inventive	Oui :	Revendications	3-8
	Non :	Revendications	1,2,9-13
Possibilité d'application industrielle	Oui :	Revendications	1-13
	Non :	Revendications	

2. Citations et explications

voir feuille séparée

Concernant le point V

Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

Il est fait référence aux documents suivants:

D1: EP-A-1 170 376 (AJINOMOTO CO., INC) 9 janvier 2002 (2002-01-09)

D2: CALHOUN MELISSA W ET AL: "Demonstration of separate genetic loci encoding distinct membrane-bound respiratory NADH dehydrogenases in *Escherichia coli*" JOURNAL OF BACTERIOLOGY, vol. 175, no. 10, 1993, pages 3013-3019, XP002324517 ISSN: 0021-9193

D3: YAMAGUCHI MUTSUO ET AL: "Proton-translocating nicotinamide nucleotide transhydrogenase of *Escherichia coli*: Involvement of aspartate 213 in the membrane-intercalating domain of the beta subunit in energy transduction" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 270, no. 28, 1995, pages 16653-16659, XP002324466 ISSN: 0021-9258

1). La présente demande ne remplit pas les conditions énoncées dans l'article 33(1) PCT, l'objet des revendications 1,2 et 9-13 n'étant pas conforme au critère de nouveauté défini par l'article 33(2) PCT.

Le document D1 décrit une souche d' *Escherichia* ou de *Corynebacterium* dont le gène *ndh* codant pour la NDH-II (quinone oxidoréductase) est rompu.

De plus, ces souches comprennent un ou plusieurs gène(s) marqueur(s) de sélection et elles sont utilisées pour la production d' acides aminés ou d' acides nucléiques.

En conséquent, D1 détruit la nouveauté des revendications 1,2,9-13.

Le document D2 décrit une souche d' *Escherichia coli* ayant une délétion d' un ou plusieurs gène(s) (*ndh*, *nuo*) codant pour une quinone oxidoréductase. De plus, cette souche comprend un ou plusieurs gène(s) marqueur(s) de sélection.

En conséquent, D2 détruit la nouveauté des revendications 1,2,9-11.

Le document D3 décrit une souche d' *Escherichia* dont un gène codant pour une transhydrogénase impliquée dans une ou plusieurs activité(s) oxydant le NADPH est détruit. De plus, cette souche comprend un ou plusieurs gène(s) marqueur(s) de sélection. En conséquent, D3 détruit la nouveauté des revendications 1,2,9-11.

2). La combinaison des caractéristiques des revendications 3-8 n'est pas comprise dans l'état de la technique et n'en découle pas de manière évidente pour les raisons suivantes: Le document de l'art antérieur le plus proche (D1) ne suggère pas des souches comprenant également des modifications permettant de favoriser une ou plusieurs activité(s) enzymatique(s) réduisant le NADP⁺.